Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Case report Open Access

Hemoperitoneu spontan cauzat de ruptura tumorii gastrointestinale stromale a intestinului subțire

Serghei Suman [1,2], Mircea Cernat[3], Igor Mișin[1,2]
[1]Institutul de Medicină Urgentă, [2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu", [3]Institutul Oncologic din Republica Moldova, Chișinău, Republica Moldova

Key words: Gastrointestinal stromal tumor • haemoperitoneum • small intestine • tumor rupture

Abstract. Spontaneous hemoperitoneum from a ruptured gastrointestinal stromal tumor of the small intestine. The authors present an extremely rare complication of gastrointestinal stromal tumor of the small intestine - spontaneous rupture of the tumor with the development of hemoperitoneum. Based on the review of the english literature, it was established that nineteen similar observations have been published previously

Key words: Gastrointestinal stromal tumor • haemoperitoneum • small intestine • tumor rupture

Introducere

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt cele mai frecvente neoplasme mezenchimale ale tubului digestiv (TD) [1, 2]. În același timp ele reprezintă <1% din toate tumorile maligne gastrointestinale ale TD [3]. Tumorile GIST pot apărea oriunde pe tractul gastrointestinal, dar localizarea cea mai frecventă este în stomac (56% cazuri), în intestinul subțire (32%), colon și rect (6%) și în esofag (<1%) [2, 3].

Manifestările GIST sunt diverse, însă cel mai des se întâlnește hemoragia intraluminală (50%), tumoră palpabilă a cavității abdominale (35%) și dureri abdominale (20%) [1-3]. Un fenomen mai rar întâlnit îl reprezintă ruptura spontană a tumorii, iar în prezent sunt descrise trei tipuri principale ale acestei complicații: 1) perforație menajată cu evoluție în abces al cavității peritoneale; 2) hemoperitoneu ca urmare a hemoragiei intratumorale și a formării unui hematom cu ruptura ulterioară a pseudocapsulei tumorale; 3) perforație în cavitatea peritoneală în rezultatul necrozei centrale a tumorii și a formării fistulei [4].

Hemoperitoneul în urma rupturii spontane a tumorii GIST a intestinului subțire este un fenomen extrem de rar, în literatura de specialitate fiind raportate cazuri unice [5-23]. Datorită rarității incidenței hemoperitoneului non-traumatic în caz de GIST a jejunului autorii prezintă următorul caz clinic.

Caz clinic

Pacientul în vârstă de 47 de ani s-a prezentat pentru dureri de intensitate moderată, permanente în regiunea inghinală pe dreapta și suprapubiană. Se considera bolnav în ultimele 24 de ore, debutul bolii manifestându-se prin apariția durerilor acute în regiunea inferioară a abdomenului. Examenul clinic a evidențiat paloarea tegumentelor și mucoaselor, puls tahicardic 96 bătăi/minut, TA-110/80 mmHg. Palpator abdomenul prezenta sindrom algic în regiunea hipogastrului și mezogastrului, preponderent pe dreapta. Rezultatele examinărilor de laborator: hemoglobina – 122g/l; eritrocite – $4{,}2x10^{12}$/l; indice de culoare – 0,89; leucocite – $13x10^{9}$/l. Examenul ecografic al

Received: December 30, 2022; **Accepted January** 20, 2023; **Published March** 31, 2023; e-mail: mircea2983@yahoo.com
Citation:Suman S., Cernat M., Mișin I.: Spontaneous hemoperitoneum from a ruptured gastrointestinal stromal tumor of the small intestine. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19(1): 59-65, [Article in Romanian]. DOI: 10.22551/JSURG.2023.01.07
Copyright © 2023: Summan S.et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

abdomenului a apreciat lichid liber în cavitatea peritoneală (preponderent în mezo- și hipogastru) și o formațiune solidă, relativ omogenă de 16,4x8,7 cm. S-a efectuat laparoscopia de diagnostic unde s-a vizualizat hemoperitoneu (sânge proaspăt cu cheaguri) și o formațiune tumorală interintestinală. S-au stabilit indicații chirurgicale cu caracter absolut de urgență imediată. S-a practicat laparotomie medie-mediană: intraoperator s-a stabilit diagnosticul de hemoperitoneu cu sânge lichid și cheaguri cca 800 ml, iar la revizie s-a determinat la cca 130 cm de la ligamentul Treitz la nivelul jejunului o tumoră solidă cu suprafața netedă, cu vase sangvine dilatate la suprafață și un defect acoperit cu cheag de sânge (**Fig.1**). S-a efectuat rezecție ”în pană” a jejunului în bloc cu tumora fără limfodisecție suplimentară. Continuitatea TD s-a refăcut prin anastomoză jejuno-jejunală. Cavitatea peritoneală a fost spălată și drenată cu un tub din silicon.

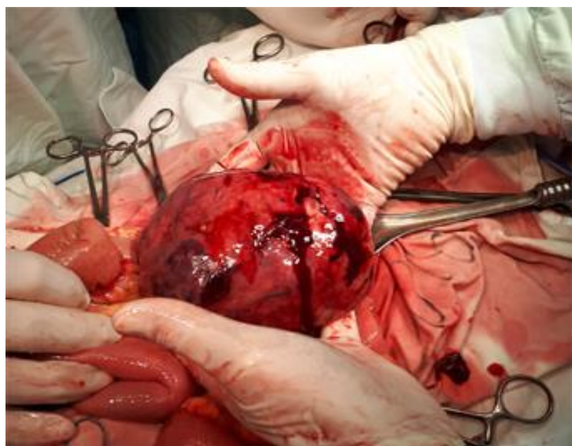


Fig.1. Imagine intraoperatorie - tumoră exoluminală a jejunului cu cheaguri de sânge la suprafață.

Examenul histopatologic a evidențiat GIST cu celularitate fusiformă (**Fig.2**) și activitate mitotică marcată (>5/50 câmpuri de înaltă rezoluție – CÎR). Examenul imunohistochimic a determinat expresie difuză citoplasmatică a *c*-KIT(CD117) în celulele tumorale (**Fig.3**) și expresie difuză citoplasmatică a CD34 (**Fig.4**). Gradul de radicalitate chirurgicală, conform cercetărilor anatomopatologice, a fost apreciat R0.

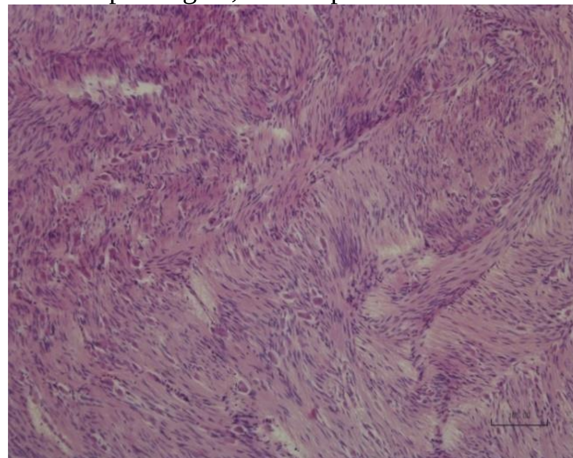


Fig.2. Aspect microscopic al GIST, tipul celular fusiform (colorație hematoxilină-eozină, x100).

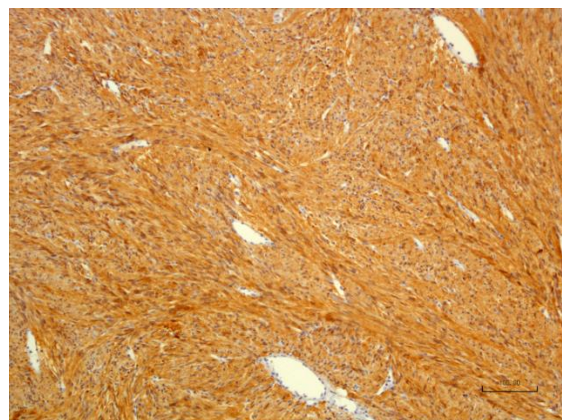


Fig.3. Aspect imunohistochimic: expresie difuză citoplasmatică a *c*-KIT/CD117 (DAB x100).

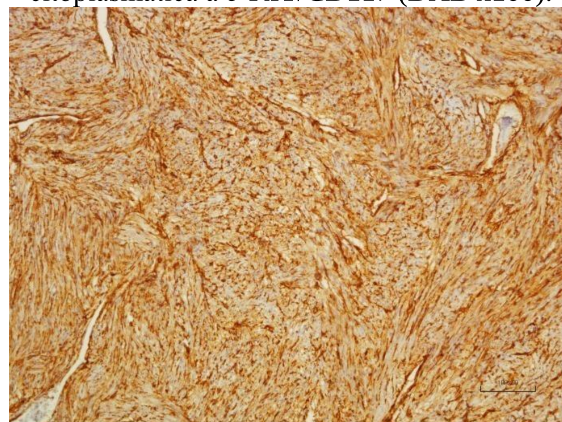


Fig.4. Aspect imunohistochimic: expresie difuză citoplasmatică a CD34 (DAB x100).

Evoluția postoperatorie a fost necomplicată, pacientul fiind externat a noua zi de la internare cu recomandarea continuării tratamentului specializat în cadrul Institutului Oncologic. Considerând complicația dezvoltată (ruptura spontană a tumorii) și caracteristicile histopatologice ale tumorii (dimensiunea tumorii, numărul de mitoze), pacientului i s-a indicat terapie țintită cu imatinib mesilat câte 400mg/zi. Urmărirea în dinamică peste 13 luni a pus în evidență un pacient asimptomatic, fără efecte secundare clinice și de laborator ale terapiei țintite.

Discuții

Termenul GIST pentru prima dată a fost introdus de către Mazur MT și Clark HB în 1983 [24]. Celulele interstițiale Cajal, care participă în reglarea funcției motorice a tractului gastrointestinal, sunt considerate celule stem-nediferențiate (precursoare) din care se dezvoltă GIST și care expresează *c*-KIT(CD117) [1-3]. În țările în care există registre naționale incidența GIST reprezintă 10-15 cazuri la 1000000 populație/an [1,2]. GIST apare mai frecvent în decada a cincea și a șasea de viață [1-3, 5]. Agresivitatea GIST se apreciază în baza a câtiva factori: localizarea în TD, dimensiunea tumorii, activitatea mitotică, indicele de proliferare celulară (Ki-67) și statutul mutațional [1,2].

Au fost cercetate bazele de date PubMed, MEDLINE și Google Scholar cu cuvintele cheie (MeSH Terms): "small intestine", "gastrointestinal stromal tumour", "haemoperitoneum", "tumour rupture". Până în prezent în literatura de specialitate au fost publicate nouăsprezece cazuri clinice de GIST ale intestinului subțire asociate cu hemoperitoneu în urma rupturii spontane a tumorii [5-23]. Caracteristica generală a cazurilor clinice de GIST ale intestinului subțire complicate cu hemoperitoneu este prezentată în tabelul 1. Din numărul total de pacienți femei au constituit 31,6% (n=6), iar bărbați 68,4% (n=13), raportul respectiv – 1:2. Vârsta medie a pacienților a constituit 59,4±4,3 ani, de la 28 până la 87 ani.

Etiopatogenia apariției hemoperitoneului non-traumatic în cadrul GIST ale intestinului subțire nu este pe deplin elucidată, totuși, se presupun câteva mecanisme: 1) hemoragie intratumorală; 2) dezvoltarea hematomului intratumoral; 3) creșterea presiunii intratumorale și 4) ca etapă finală – ruptura capsulei GIST cu hemoragie în cavitatea peritoneală [8, 18, 21]. Considerând vascularizarea abundentă a GIST, volumul hemoperitoneului a atins cifre considerabile – între 500 și 3000 ml [5, 10, 11, 14, 17, 18], iar în unele cazuri a fost însoțit de șoc hemoragic [7, 10, 12].

Tabloul clinic, în caz de ruptură spontană a GIST a intestinului subțire, însoțită de hemoperitoneu, s-a manifestat prin apariția durerilor abdominale instalate brusc [5, 6, 9-13, 17-20, 23], asociate cu grețuri și vome [5, 23], stări de lipotimie [8, 10]. Unele publicații menționează similitudinea tabloului clinic al rupturii spontane al GIST cu clinica apendicitei acute [6, 14, 16, 19], perforării diverticulului colonului cu formarea unui abces [5], peritonitei [10], tumorilor ovariene sau uterine [11, 20].

Examinările de laborator în cazul acestei patologii evidențiază anemia (indicii hemoglobinei în intervalul 57 și 114 g/l, valoarea medie 84,5±6,1 g/l) [5, 8, 9, 11-13, 16-18, 20, 22, 23], iar în unele cazuri – leucocitoză 16,5±2,3x10^9/l [5, 6, 8, 9, 11, 17-19]. În cercetarea lui Hwang SY et al. (2020) este descrisă ruptura spontană a GIST cu hemoperitoneu asociată cu nivele majorate ale markerului tumoral CA-125 (107 U/ml) [20].

Ecografia transabdominală, la această categorie de pacienți, pune în evidență lichid liber în cavitatea peritoneală [10], iar unele surse bibliografice indică prezența unei formațiuni tumorale eterogene, solid-chistice [11].

Computer tomografia (CT) cu substanță de contrast apreciază formațiuni solide, cu tipar eterogen și contur clar, precum și prezența lichidului liber în cavitatea peritoneală (hemoperitoneu) [5, 8, 9, 10, 13, 17, 20, 22, 23]. Doar în cazuri unice, în baza datelor CT, a fost presupus diagnosticul de GIST din TD sau din omentul mare [8, 10]. În același timp, cu scop de precizare a diagnosticului, în unele cazuri s-a efectuat laparoscopia de diagnostic [18,21].

Tabel 1. Caracteristica pacienților cu GIST a intestinului subțire complicat cu ruptură spontană și hemoperitoneu.

Nr	Autor (an)	Sex/vârstă		Tratament	Localizare GIST	Dimensiune maximă (cm)	Variantă histologică	**Activitate mitotică**
1	Dubenec SR. et al. (2001)[5]	M	48	RI	IL	14	fusiform	2/50 CÎR
2	Ajduk M. et al. (2004)[6]	F	60	RI	JJ	7	mixt	3/10 CÎR
3	Cegarra-Navarro MF. et al. (2005)[7]	M	76	RI	JJ	9	–	<5/50 CÎR
4	Hirasaki S. et al. (2008)[8]	F	87	RI	IL	13	fusiform	–
5	Kim SW. et al. (2009)[9]	M	45	RI	JJ	10	fusiform	–
6	Wang CY. et al. (2009)[10]	M	51	RI	–	10	–	–
7	Varras M. et al. (2010)[11]	F	28	RI + IM	IL	13	mixt	>5/50 CÎR
8	Iusco D. et al. (2010)[12]	M	76	RI + IM	JJ	20	mixt	>5/50 CÎR
9	Mahmoud el A. et al. (2010)[13]	M	87	RI	IL	10	–	–
10	Worley TA. et al. (2010)[14]	M	39	RI + IM	IL	16	–	>5/50 CÎR
11	Nannini M. et al. (2013)[15]	F	45	RI + EMP + IM	JJ	12	mixt	2/50 CÎR
12	Lai EC. et al. (2015)[16]	M	54	RI + IM	–	20	fusiform	>100/50 CÎR
13	Attaallah W. et al. (2015)[17]	M	46	RI + IM	JJ	8	fusiform	Ki-67 (≈10%)
14	Fukuda S. et al. (2017)[18]	M	72	RI + IM	IL	2	fusiform	3/50 CÎR
#15	Shrestha AL. et al. (2018)[19]	F	28	RI	IL	7	mixt	8/50 CÎR
#16	Hwang SY. et al. (2020)[20]	F	57	RI + EMP + OE + HE	JJ	9.6	fusiform	20/50 CÎR
#17	Makkapati B, Nanda AK. (2020)[21]	M	72	RI + OE + AE	IL	9.5	fusiform	–
#18	Tada Y. et al. (2021)[22]	M	77	RI + IM	IL	8	fusiform	1/50 CÎR
#19	Abdelgawad M. et al. (2022)[23]	M	81	RI + IM	JJ	5	-	11/50 CÎR

RI – rezecția intestinului, IM – imatinib mesilat, EMP – excizia metastazelor peritoneale, OE – omentectomie, HE – histerectomie, AE – apendicectomie, IL – ileon, JJ – jejun, CÎR – câmp de înaltă rezoluție.

Conform **datelor intraoperatorii** tumorile GIST ale intestinului subțire, erupte spontan în cavitatea peritoneală, s-au localizat cu o frecvență egală atât în jejun [6, 7, 9, 12, 15, 17, 20, 23], cât și în ileon [5, 8, 11, 13, 14, 18, 19, 21, 22]. În toate cazurile s-a determinat expansiune extramurală a tumorilor GIST și localizare pe fața antimezenterică a intestinului subțire [5-23]. În majoritatea cazurilor publicate au fost raportate tumori GIST solitare și doar într-un caz au fost descrise tumori GIST multiple (n=35) la un pacient cu neurofibromatoză tip I (boala von Recklinghausen) [9]. Dimensiunea tumorilor în medie a constituit 10,7±1,1 cm; în 17/19 (89.5%) cazuri dimensiunile au fost >5 cm [5-17, 19-22], iar în 3(15,8%) cazuri aceste tumori au fost considerate GIST gigante (>15 cm) [12, 14, 16]. Drept excepție poate servi cercetarea lui Fukuda S. et al. [18] în care este descris hemoperitoneu

spontan (≈ 1500 ml) din tumora GIST de 2 cm a ileonului.

Volumul intervenției chirurgicale, în majoritatea cazurilor, a constituit rezecția segmentară de intestin *en bloc* cu tumora (rezecție R0) cu anastomoză ulterioară [5-14, 16-19, 22, 23]. În 3 (15,8%) cazuri s-au efectuat operații citoreductive, de exereză a metastazelor peritoneale, omentectomie, histerectomie și apendicectomie [15, 20, 21].

Macroscopic tumorile înlăturate prezentau formațiuni solide pe secțiune, cu elemente pseudochistice, cu focare de necroză centrală și cheaguri [6, 8, 11]. Cercetările histopatologice au evidențiat două variante microscopice ale GIST: fusiform [5, 8, 9, 16-18, 20-22] și mixt (fusiform-epitelioid) [6, 11, 12, 15, 19]. În țesutul tumoral s-au determinat arii de necroză cu congestie vasculară și hemoragii interstițiale [5, 11, 22].

Odată cu stabilirea activității de proliferare tumorală prin aprecierea numărului de mitoze s-a observat o predominare ușoară a variantei >5/50 CÎR [11, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 23] asupra variantei <5/50 CÎR [5-7, 15, 18, 22]. Studiul imunohistochimic a evidențiat expresie pozitivă marcată în celulele tumorale a următorilor markeri: DOG1 [17, 20, 21], *c*-kit(CD117) [6, 8-12, 15-18, 19-22], CD34 [6, 9-12, 18-20], reacție pozitivă focală a SMA [5, 10, 11, 20] și vimentină [5, 6, 21] și reacție negativă a S-100 [8, 10-12, 17, 18, 21, 22], CD34 [8, 16, 17, 21], desmină [8, 11, 18, 21, 22] și SMA [6, 8, 17].

Terapia țintită în perioada postoperatorie a fost administrată la 9 (47,4%) pacienți [11, 12, 14-18, 22, 23], utilizându-se imatinib mesylate (Gleevec®) în doză de 400 mg/zi timp de 5 – 13 luni [11, 12, 15, 17, 18]. Progresarea bolii s-a înregistrat în 2 (10,5%) cazuri, fapt ce a impus operații citoreductive în cadrul laparotomiilor *second-look* și majorarea dozei de imatinib până la 800 mg/zi sau schimbarea liniei de terapie cu sunitinib sau nilotinib [15,16]. Doar în cercetarea lui Abdelgawad M. et al. (2022) a fost descrisă intervenția chirurgicală repetată precedată de recidiva tumorii GIST și ocluzie intestinală [23].

Rezultatele pe termen lung ale tratamentului au fost monitorizate în 6 (31,6%) cazuri, perioada medie fiind de 33,2±16,6 luni (între 3 și 146 luni), constatându-se că în această perioadă nu au fost înregistrate recidive ale bolii sau decese la pacienții operați pentru hemoperitoneu în urma rupturii spontane a tumorii GIST a intestinului subțire [7, 8, 11, 13, 18, 22].

Concluzii

Ruptura spontană a tumorii GIST este o complicație rară a acestor neoplazii mezenchimale localizate în jejun și ileon. În cazurile respective metoda de elecție este rezecția R0 fără limfodisecție urmată de terapie țintită.

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. World J Gastroenterol. 2018;24(26):2806-2817.
2. Sanchez-Hidalgo JM, Duran-Martinez M, Molero-Payan R, Rufian-Peña S, Arjona-Sanchez A, Casado-Adam A, Cosano-Alvarez A, Briceño-Delgado J. Gastrointestinal stromal tumors: A multidisciplinary challenge. World J Gastroenterol. 2018;24(18):1925-1941.
3. von Mehren M, Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2018;36(2):136-143.
4. Sato K, Tazawa H, Fujisaki S, Fukuhara S, Imaoka K, Hirata Y, Takahashi M, Fukuda S, Kuga Y, Nishida T, Sakimoto H. Acute diffuse peritonitis due to spontaneous rupture of a primary gastrointestinal stromal tumor of the jejunum: A case report. Int J Surg Case Rep. 2017; 39:288-292.
5. Dubenec SR, Dawes-Higgs EK, Higgs RJ, Truskett PG. Haemoperitoneum caused by spontaneous rupture of a gastrointestinal stromal tumour. ANZ J Surg. 2001;71(10):612-4.
6. Ajduk M, Mikulić D, Sebecić B, et al. Spontaneously ruptured gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the jejunum

mimicking acute appendicitis. Coll Antropol. 2004;28(2):937-941.
7. Cegarra-Navarro MF, de la Calle MA, Girela-Baena E, García-Santos JM, Lloret-Estañ F, de Andrés EP. Ruptured gastrointestinal stromal tumors: radiologic findings in six cases. Abdom Imaging. 2005;30(5):535-42.
8. Hirasaki S, Fujita K, Matsubara M, Kanzaki H, Yamane H, Okuda M, Suzuki S, Shirakawa A, Saeki H. A ruptured large extraluminal ileal gastrointestinal stromal tumor causing hemoperitoneum. World J Gastroenterol. 2008;14(18):2928-31.
9. Kim SW, Shin HC, Kim IY, Kang KH, Cho HD. Multiple gastrointestinal stromal tumours presenting as a haemoperitoneum in a patient with type 1 neurofibromatosis: MDCT findings. Br J Radiol. 2009;82(979): e133-6.
10. Wang CY, Du F, Huang SM, Tsai YC. Nontraumatic hemoperitoneum due to spontaneous gastrointestinal stromal tumor rupture: a case report. Chin. J. Radiol. 2009; 34:293–297.
11. Varras M, Vlachakos N, Akrivis C, Vasilakaki T, Skafida E. Malignant gastrointestinal stromal tumor presenting with hemoperitoneum in puerperium: report of a case with review of the literature. World J Surg Oncol. 2010; 8:95.
12. Iusco D, Jannaci M, Grassi A, Bonomi S, Ismail I, Navarra G, Virzì S. Giant ileal gastrointestinal stromal tumour presenting as an intestinal subocclusion and subsequent haemoperitoneum: a case report and a review of the literature. Updates Surg. 2010;62(3-4):189-93.
13. Mahmoud el A, Fadhel F, Amin M, Wael R, Amin D, Haykel B, Faouzi C, Rachid K, Mohamed J, Montasser K, Zoubeir BS. A ruptured ileal GI stromal tumor causing hemoperitoneum. Gastrointest Endosc. 2010;71(1):185-6; discussion 186.
14. Worley TA, Abadin SS, Revesz E, Salti GI. Gastrointestinal stromal tumor with hemoperitoneum masquerading as appendicitis. Int Surg. 2010;95(1):8-11.
15. Nannini M, Pantaleo MA, Catena F, Romano S, Tondo S, Pirini MG, Lolli C, Maleddu A, Mandrioli A, Gatto L, Saponara M, Pallotti MC, Dei Tos AP, Pinna AD, Biasco G. Surgical second-look in high-risk gastrointestinal stromal tumor of small intestine: A case report. Int J Surg Case Rep. 2013;4(1):7-10.
16. Lai EC, Chung KM, Lau SH, Lau WY. A ruptured recurrent small bowel gastrointestinal stromal tumour causing hemoperitoneum. Front Med. 2015;9(1):108-11.
17. Attaallah W, Coşkun Ş, Özden G, Mollamemişoğlu H, Yeğen C. Spontaneous rupture of extraluminal jejunal gastrointestinal stromal tumor causing acute abdomen and hemoperitoneum. Ulus Cerrahi Derg. 2015;31(2):99-101.
18. Fukuda S, Fujiwara Y, Wakasa T, Inoue K, Kitani K, Ishikawa H, Tsujie M, Yukawa M, Ohta Y, Inoue M. Small, spontaneously ruptured gastrointestinal stromal tumor in the small intestine causing hemoperitoneum: A case report. Int J Surg Case Rep. 2017; 36:64-68.
19. Shrestha AL, Shrestha G. An ulcerated ileal gastrointestinal stromal tumor disguised as acute appendicitis. Case Rep Surg. 2018; 2018:1320107.
20. Hwang SY, Choi CI, Cho HJ, et al. A ruptured jejunal gastrointestinal stromal tumor with hemoperitoneum mimicking ovarian carcinoma. Int J Clin Exp Pathol. 2020;13(1):49-53.
21. Makkapati B, Nanda AK. Small bowel gastrointestinal stromal tumor presenting with involvement of the adjacent small bowel and hemoperitoneum: case report. Ann Med Surg (Lond). 2020; 59:17-20.
22. Tada Y, Yamamoto M, Sawata S, Hara K, Sugesawa K, Ueshima C, Tanio A, Kihara K, Matsunaga T, Tokuyasu N, Takano S, Sakamoto T, Honjo S, Hasegawa T, Fujiwara Y. Ruptured small intestinal stromal tumor causing concurrent gastrointestinal and intra-abdominal

hemorrhage: A case report. Yonago Acta Med. 2021;64(1):137-142.

23. Abdelgawad M, Kamel OM, Issa PP, Omar M, Barghuthi L, Davis T, Ismael H. Ruptured gastro-intestinal stromal tumor as a surgical emergency: A case report and literature review. J Surg Case Rep. 2022;2022(11):rjac434.

24. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol. 1983;7(6):507-19.